

Studies on Hospital infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yuan-quan Liao, An-qi Liao

Jingxian Hospital, Jingxian, Anhui, China

Received: July 14, 2015

Accepted: Sep 10, 2015

Published: Oct 26, 2015

DOI:10.14725/gjanp.v2n2.a1260 URL:<http://dx.doi.org/10.14725/gjanp.v2n2.a1260>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Resistant *Staphylococcus aureus* MRSA (methicillin), an important pathogen of nosocomial infection, is called superbug silent (killer), which is a very difficult problem in clinical treatment. In this paper, the history and present situation of MRSA hospital infection, and its biological characteristics, drug resistance mechanism, laboratory test and classification were summarized. Prevention and treatment of nosocomial infection in MRSA were introduced.

Key words

Hospital infection; Methicillin resistant *staphylococcus aureus*; Multi drug-resistance; Penicillin-binding protein; *Staphylococcus aureus* cassette chromosome

医院感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌研究概述

廖远泉, 廖安琪

泾县医院, 安徽泾县, 中国

通讯作者: 廖远泉, E-mail: liaoyuanquan@aliyun.com

【摘要】 医院感染的重要病原菌——耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *staphylococcus aureus*, MRSA) 被称之为超级细菌 (superbug) 或沉默的杀手 (silent killer), 是临床治疗非常棘手的一大难题和研究热点。笔者概述了 MRSA 医院感染的历史及现状, 及其生物学特性、耐药机制、实验室检测与分型。MRSA 医院感染的预防和治疗。

【关键词】 医院感染; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 多重耐药; 青霉素结合蛋白; 金黄色葡萄球菌盒式染色体

新的广谱抗生素的不断问世, 以及抗生素的大量滥用, 致使细菌耐药性日趋严重, 已经成为世界关注的公共卫生问题。医院感染的重要病原菌-耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *staphylococcus aureus*, MRSA) 临床感染十分常见, 因其表现为多重耐药 (multi drug resistance, MDR), 易引起感染的暴发流行, 是临床治疗非常棘手的一大难题和研究热点^[1]。MRSA 医院感染严重, 社区获得性 MRSA 感染也有增加的趋势而备受关注^[2-4]。且国外已经出现耐万古霉素的金黄色葡萄球菌 (vancomycin resistant *staphylococcus aureus*, VRSA)^[2, 5], VRSA 的出现颠覆了人们对付 MRSA 的最重要的一道防线, 因此, 被称为超级细菌 (superbug) 或沉默的杀手 (silent killer)。现就 MRSA 医院感染的研究进展及其防治予以论述。

1 MRSA 医院感染的历史回顾与现状

Jevons 等 1961 年率先在英国发现并报道世界首例 MRSA^[6-7], 此后, 英美日相继报道 MRSA 感染。20 世纪 80 年代后, 随着抗生素种类的不断增多及临床广泛应用, MRSA 引起严重感染的发病率在全球范围迅

速增高, 由于其异质性及多重耐药性^[8-9], 全身感染的病死率高达 50% 以上。如今, 世界许多国家 MRSA 感染持续增高, 一些亚洲国家 MRSA 感染率已高达 80%。国内一些省、市医院内金黄色葡萄球菌 (*staphylococcus aureus*, SA) 感染耐药性监测显示 MRSA 检出率也已显著增高, 如上海华山医院 MRSA 检出率高达 83.9%, 浙医大一院为 64.4%^[2]。昆明地区 2008 年 MRSA 检出率也从 2002 年的 36.3% 升高到 81.4%^[10]; 哈尔滨医大附一院神经外科 2007—2009 年 MRSA 检出率分别为 67.1%、88.4%、91.6%, 呈逐年增高趋势。3 年的 MRSA 检出率平均已达 83.7%^[11]。MRSA 感染率持续增高的趋势不容忽视。

国内、外的细菌耐药性监测结果表明, MRSA 检出率差异主要与医院所在地理位置和医院性质有关, MRSA 感染的最终原因与患者免疫功能低下, 介入性医疗操作、MRSA 寄殖及长期使用广谱抗生素等因素密切相关^[3]。

2 MRSA 生物学特性及其耐药机制

2.1 生物学特性 具有不均一耐药性、广谱耐药性和生长特殊性^[3, 12]。

2.2 耐药机制^[3, 13-16] MRSA 耐药主要表现为由染色体介导的固有耐药和由质粒介导的获得性耐药。

固有耐药: 细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药主要与细菌产生的青霉素结合蛋白 (penicillin binding protein, PBP) 有关。获得性耐药: 某些菌株通过耐药因子的传递, 在种间或属间转移, 并产生大量 β -内酰胺酶, 而表现出耐药性 (多为临界耐药)。MRSA 产生的大量 β -内酰胺酶通过水解机制作用于 β -内酰胺类抗生素, 使其水解灭活; 再是因为牵制机制致使过量的 β -内酰胺酶迅速、牢固地与抗生素结合, 并滞留在细菌包膜外间隙不易进入作用靶位, 从而, 促使 MRSA 对 β -内酰胺类抗生素产生耐药^[17]。

MRSA 所表现的高度耐药性, 除了与其携带的 PBP2a 相关外, 还与一个重要的可以在不同细菌种间转移的金黄色葡萄球菌盒式染色体 *mec* (Staphylococcal cassette chromosome, SCC *mec*) 密切相关^[18]。*mecA* 基因主要存在于金黄色葡萄球菌盒式染色体 *mec* 上。SCC *mec* 是一种长约 21~67kb 的可转移的新型元件, 包括 *mec* 基因复合体和其转移的染色体重组酶基因复合体 (cassette chromosome recombinase, *ccr*)。*mec* 基因复合体由编码 PBP2a 的结构基因 *mecA* 基因, 调控基因 *mecR1* 和 *mecI* 组成。通过 *mecR1* 和 *mecI* 调控基因抑制 *mecA*-基因的转录, 决定 PBP2a 的合成水平而控制细菌的耐药程度。此外, 在细菌基因组中还存在着辅助基因 *femA*、*femB*、*femD* 和 *femE*, 与甲氧西林耐药性的表达有关, 这些辅助基因与 *mecA* 基因的协调作用, 产生对 β -内酰胺类抗生素的高度耐药性。同时, 也与 MRSA 的主动外排耐药机制相关^[19]。细菌的主动外排系统是其正常生理结构, 在敏感菌株中也有存在, 有待深入研究。

张珏等^[20]对医院感染的 20 株 MRSA 耐药基因 *mecA* 的阳性检出率为 100%。研究显示多数 MRSA 菌株存在耐 β -内酰胺类、四环素类、氨基糖苷类等多种抗生素耐药基因, 具有多重耐药 (MDR) 特征。青霉素结合蛋白 (PBP) 的改变; 以及缘于敏感菌株 MSSA 获得 SCC*mec* 基因元件, 是 MRSA 产生耐药的重要机制^[21]。

3 MRSA 实验室检测及其分型

3.1 实验室检测 “凡对甲氧西林、苯唑西林、头孢西汀耐药或 *mec A* 基因阳性的金黄色葡萄球菌定义谓 MRSA”^[2]。因此, 检测 MRSA 最确切的方法就是检验它是否产生了 PBP2a, (或者检测 *mec A* 基因); 但目前临床常用的方法主要是根据抗生素对病原菌的最小抑制浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值的差异的大小来检测 MRSA。

NCCLS/CLSI (2005)^[22]。建议检测金黄色葡萄球菌要求增加 *mec A* 和 PBP2a 的检测; 或者用头孢西汀作纸片扩散药敏实验。因为由 *mec A* 基因决定的苯唑西林耐药是“经典”的 MRSA, 只有极少数苯唑西

林耐药的金黄色葡萄球菌菌株 *mec A* 呈阴性；亦有苯唑西林 MIC 显示“S”，而纸片扩散药敏试验的抑菌环在“R”范围，称为“borderline”苯唑西林耐药。因此，要求检测 *mec A*/PBP2a 以明确界定“经典”的苯唑西林耐药菌株。对其 MIC 处于阈值(2mg/L)，即对苯唑西林处于边缘敏感的金黄色葡萄球菌(*borderling methicillin susceptible staphylococcus aureus*, BSSA) [23] 耐药性变化的监测，临床研究较少，仍然是值得深入研究的课题。

临床检测 MRSA 的方法主要有：(1) 经典的常规检测方法如苯唑西林 MIC 及纸片扩散药敏实验；含盐苯唑西林琼脂筛选平板(MHA+4%NaCl + 6 μ g/ml 苯唑西林)。(2) 分子生物学技术如聚合酶链反应技术(PCR 检测 *mecA*)；核酸探针杂交技术等。(3) 乳胶凝集试验检测 PBP2a；头孢西丁纸片扩散药敏试验；显色平板试验等 [24]。快速检测细菌药敏的方法和自动化药敏检测系统等也已用于 MRSA 的检测。近年，在 MRSA 的检测和耐药性分析中还有质粒图谱分析，免疫印迹技术、染色体限制性内切酶分析技术等。除此之外，还应用了多重实时荧光定量 PCR、环介导等温扩增技术(LAMP)、以及基因芯片等检测技术，但多用于 MRSA 的临床和实验室研究。

方法学研究表明：上述的一些检测技术、方法往往需要较长时间；有的操作复杂、繁琐；或需一定设备，价格昂贵，不利于推广。分子生物学方法虽然敏感、特异、快速，但由于多数葡萄球菌内存在 *mecA* 基因，少数耐药菌缺乏该基因，而且，由于细菌的异质性的影响，耐药基因的检出并非等同于细菌耐药性 [3]。头孢西丁纸片扩散药敏试验和乳胶凝集试验在 MRSA 感染的临床检测和耐药性分析中，仍然是各级实验室常用的、主要的试验方法。

3.2 头孢西丁纸片扩散药敏试验和乳胶凝集试验检测 MRSA

3.2.1 头孢西丁纸片扩散药敏实验 头孢西丁(cefotaxime) 属头霉素类抗生素，与金黄色葡萄球菌的 PBP 具有高度亲和力，故推荐应用于 MRSA 的检测 [25]。应用头孢西丁、苯唑西林纸片法筛选 MRSA 的敏感度和特异度均 >97%；且头孢西丁可准确检测所有的耐甲氧西林葡萄球菌(*methicillin resistant staphylococcus*, MRS)，而苯唑西林只能用于检测 MRSA，但不能检测耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(*methicillin resistant coagulase-negative staphylococcus*, MRCNS) [26]。

该试验与 *mec A* 基因检测符合率高，准确、可靠。而且，其所显示的抑菌环清晰，易于判读试验结果；药敏试验结果可以等同于苯唑西林检测 MRSA，但试验结果仍以苯唑西林报告 S/R，而不写头孢西丁 [2]。修正的药敏判读标准(New M100-S17/2007)：头孢西丁纸片(30 μ g/片)扩散法抑菌环直径界值(mm) ≤ 21 为 R； ≥ 22 为 S。孵育 18h 判读试验结果。应适宜的孵育温度 33~35℃ (>35℃)；否则，可能因为 *mecA* 未充分表达而出现假阴性。

3.2.2 PBP2a 乳胶凝集试验 Felten 等 [27] 应用 PBP2a 乳胶凝集试验(PBP2a latex agglutination test, LA) 分别检测 83 株 MRSA 和 69 株 MSSA，实验结果显示其敏感度为 97.6%、特异度为 100%。其中，26 株极低水平耐药的异质性 MRSA 均被正确鉴定。LA 法实验条件要求不高、操作简单，可以直接、快速(15min)检测整合于细菌细胞膜上的 PBP2a 以鉴定 MRSA。但本法对 PBP2a 低水平表达的 MRSA 易造成假阴性。苯唑西林纸片扩散法、苯唑西林-高盐琼脂筛选试验和 PBP2a 乳胶凝集试验三种方法检测 MRSA 临床分离株的一致性为 100% [28]。因此，LA 法适于临床实验室快速准确检测 MRSA，国内已有进口的商品试剂盒。此外，采用层析式双抗体夹心法快速检测 MRSA-PBP2A 的方法—胶体金(Gold colloid)试验 [29] 近年已在国内临床应用，且获得好评。

3.3 MRSA 细菌学基因分型 主要用于传染源的追踪调查、型别与病原菌感染种类及耐药性关系的研究。孙宏莉等 [30] 应用脉冲凝胶电泳(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) 技术对某医院 ICU 和 RCU 病房分离

的 MRSA 进行了分型研究, PFGE 图谱显示有 5 种类型 (A-E); 以 A 型为主 (56 株), A 型又包括 A1 亚型 (55 株) 和 A2 亚型 (1 株)。证实 A1 亚型菌株导致 MRSA 医院感染的暴发流行。

MRSA SCC mec A 基因分型技术的研究^[31], 为细菌分型提供了又一个新的检测方法。根据金黄色葡萄球菌 SCC mec (staphylococcal cassette chromosome, SCC mec) 其中 mec 和 ccr 基因复合体的不同, SCC mec 可分为 I ~ V 型; 其中, 又可分为若干亚型^[32]。SCC mec I、II、III 型多见于医院感染的 MRSA^[33-34]。中国医院内感染分离的 MRSA 主要流行株为 ST 239-MRSA-SCCmecIII 和 ST 5-MRSA-SCC mec II 型^[35]。

研究表明, 以 SCC mec III 型为医院感染优势基因型, 且 PFGE 证实主要有 2 种克隆株^[36-38]。临床分离的 MRSA 呈多重耐药性, 不同医院流行的 MRSA 菌株基因型 PFGE 显示主要为 A1、A2; SCC mec 基因分型显示以 SCC mec III 型为医院感染优势基因型; 但不同地区的医院感染流行的菌株基因型不同, 同一医院流行的菌株基因型也可能不同。金黄色葡萄球菌盒式染色体 (SCC mec) 由 mec 复合体和 ccr 复合体构成, 作为菌体基因组上可以移动的基因结构, 除 mecA 外, 其还可以携带多种耐药基因。所以, 建立在 mec 复合体以及 ccr 复合体组合携带耐药基因的 SCCmec 细菌学基因分型在细菌耐药性研究上具有显著的优势^[39]。在基层医院常规检测仍以噬菌体分型最为简便、实用。此外, 血清学、生化学、耐药谱分型等也适用于临床实验室 MRSA 的细菌学分型。

4 MRSA 医院感染的治疗和预防

4.1 MRSA 医院感染的治疗 MRSA 对万古霉素和替考拉林 (teicoplanin) 的敏感率均为 100%^[30]。所以重症 MRSA 感染者宜首选糖肽类抗菌药物万古霉素或替考拉宁, 或根据药敏加用磷霉素和利福平等; 所致心内膜炎者可用万古霉素与利福平、氨基糖苷类联合用药^[40]。必须注意, 鉴于 MRSA 特殊的耐药机制, 不论其对 β -内酰胺类抗生素体外药敏试验结果是否敏感, 根据美国 CLSI 的规定均应视为耐药。所以, 凡 β -内酰胺类抗生素均不宜应用于 MRSA 感染患者的临床治疗。

一项对全国 17 家综合性医院临床分离的 MRSA 菌株进行的大样本耐药性及分子流行病学研究表明^[41]: MRSA 菌株主要分布于呼吸、血液、感染、普通外科、神经外科及 ICU 等病区; 菌株来源于医院感染患者; 同期对这些菌株进行的 SCC mec 分型研究予以证实。MRSA 对很多种抗菌药物耐药, 对青霉素类以及头孢菌素类耐药率达到 99.4%~100%; 对红霉素、克林霉素及四环素的耐药率也极高; 对氨基糖苷类与喹诺酮类也有较高的耐药率。未发现对万古霉素与替考拉宁耐药菌株。

因为万古霉素的肾毒性, 近年临床也已选用具有良好抗菌活性的利奈唑胺, 其对 MRSA 的 MIC₉₀ 为 0.5~2.0mg/L, 疗效优于糖肽类抗生素^[42]。利奈唑胺 (Linezolid) 属噁唑烷酮类抗生素, 其通过与细菌核糖体的 50S 亚基结合, 抑制 70S 起始复合物的形成, 作用于病原体蛋白质合成的起始阶段, 从而产生抗菌作用。临床肺部 MRSA 感染可以应用糖肽类联合利福平治疗, 以避免单一药物治疗所出现的选择性耐药。或者, 对万古霉素治疗无效的患者, 可以选择利奈唑胺治疗^[43-44]。但是, 有研究表明, 因为细菌 23SrRNA 的突变和 cfr 介导的耐药性, 导致金黄色葡萄球菌对利奈唑胺耐药。所以, CLSI (2010) 药敏试验标准已修订为: 利奈唑胺(稀释法)的 MIC \geq 8.0mg/L; 或者 K-B 法的抑菌环直径 \leq 20mm 判读为利奈唑胺耐药菌株^[45-46], 检验医师应予以重视。

第五代头孢菌素头孢吡普 (ceftobiprole) 是首个对 MRSA 及 VRSA 有效的头孢菌素类抗生素。其作用机制系“通过结构改造, 特别是头孢菌素母核 3 位修饰, 与 MRSA 所特有的 PBPS-2a 具有强亲和力, 从而抑制细菌细胞壁合成以达到杀菌目的。”^[47]头孢吡普 (ceftobiprole) 对 MRSA 的 90% MIC 为 2mg/L。此外, 头孢洛林脂 (ceftaroline fosamil) 亦对 MRSA 具有较强的抗菌活性^[47]。它也属第五代头孢菌素, 是一种前体药物, 经过体内代谢可转化为有活性的头孢洛林及无活性的头孢洛林 M1。因为其不但可以与 PBPS-2a

有效结合,且“可以与细菌细胞壁上的 PBPS 结合,抑制细菌肽聚糖的合成,导致细菌细胞壁的结构异常,包括细胞壁延展、泄露、丧失选择通透性,最终导致细菌死亡或者溶解。”

随着万古霉素的广泛应用,某些 MRSA 菌株由于继续突变,或者基因转移,使得金黄色葡萄球菌对其的敏感性逐渐下降,国外已经出现耐万古霉素的金黄色葡萄球菌(vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)菌株的报道^[2, 5, 48],研究表明耐万古霉素的肠球菌(vancomycin resistant enterococci, VRE)可以把万古霉素耐药基因传递给金黄色葡萄球菌;且证实 VRSA 对万古霉素的耐药性与 PBP2a 有关。2002 年 6 月,在美国密西根发现了世界第 1 例金黄色葡萄球菌对万古霉素的高度耐药株;该例患者为一糖尿病致肾衰行肾透析者,分离的菌株对苯唑西林耐药(MIC=10mg/L),对万古霉素也耐药(MIC>128mg/L)。迄今,美国确认了多例 VRSA 病例^[2, 5, 48]。VRSA 的出现,给临床治疗带来了非常棘手的难题,因为,VRSA 的扩散会增加治疗多重耐药(MDR)的金黄色葡萄球菌感染的治疗难度,且可能导致葡萄球菌感染无法治疗。国内迄今尚未见 VRSA 菌株的报道^[30, 38, 41]。但是,有学者对血培养获得的 200 株 MRSA 其中 13% 的异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌(heterogeneously vancomycin - resistant *staphylococcus aureus*, hVISA)菌株的研究发现,万古霉素对 MRSA 的 MIC 从 2005 年到 2007 年已呈现逐渐增高的趋势。MRSA 多重耐药包括万古霉素治疗无效,与万古霉素对金黄色葡萄球菌的 MIC 渐趋增高,尤以异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌(hVISA)菌株的播散密切相关^[49-51]。

4.2 MRSA 医院感染的预防 MRSA 医院感染多发生于免疫缺陷者、大面积烧伤、大手术后患者,长期住院及老年患者。感染部位以呼吸道为主;易感染科室以神经外科、ICU 科和普外科为常见。侵入性诊疗、长期使用抗生素和神经外科是 MRSA 感染的 3 大主要危险因素;使用抗菌药物时间 ≥ 15 天($P<0.05$),住院时间 ≥ 30 天($P<0.05$)两者是 MRSA 医院感染的独立危险因素^[52-53],易导致感染的流行和暴发。医护人员 MRSA 携带率较高^[54],通过医护人员的手在患者、医护人员及患者间播散;此外,衣物、敷料等亦可携带 MRSA,可引起 MRSA 在医院内的播散及流行。提高医护人员对 MRSA 医院感染的认识,加强抗生素的合理应用与管理,对住院易感患者 MRSA 前瞻性监测,积极治疗并隔离 MRSA 感染者及携带者,严格执行消毒隔离及无菌操作技术是切断其传播途径的重要措施。

【参考文献】

- [1] Gould I M. Costs of hospital-acquired methicillin resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) and its control[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 28: 379-384. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.09.001> PMID:17045462
- [2] 倪语星. 葡萄球菌感染的最新动态[J]. 中国处方药, 2006, 54(09): 6-9.
- [3] 廖远泉, 沈继龙. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的研究进展[J]. 浙江检验医学, 2004, 2(01): 43-45.
- [4] Popovich K J, Weinstein R A, Hota B. Are community-associated methicillin -resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains?[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(6): 787-794. <http://dx.doi.org/10.1086/528716> PMID:18266611
- [5] Chang S, Subverts DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the van A resistance gene[J]. N Engl J Med, 2003, 348(14): 1342-1349. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa025025> PMID:12672861
- [6] Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci [J]. Lancet, 1963, 1: 904-907. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)91687-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(63)91687-8)
- [7] Gould F K, Brindle R, Chadwick P R, et al. Guidelines (2008)for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63: 849-861. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp065> PMID:19282331
- [8] Chambers H F, Deleo F R. Waves of resistance; *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era[J]. Nat Rev Microbiol, 2009, 7(9): 629-641. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2200> PMID:19680247 PMCid:PMC2871281
- [9] Hope R, Livermore DM, Brick G, et al. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK And Ireland, 2001-06[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(Suppl 2): 1165-1174. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn353> PMID:18819981

- [10] 马小波, 陈端, 单斌. 昆明地区 MRSA 多重耐药情况与 *mecA*、*femA* 基因检测分析[J]. 实用检验医师杂志, 2009, 1(1): 12-15. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1674-7151.2009.01.005>
- [11] 赵金英, 路娟, 罗文涛, 等. 2007-2009 年神经外科耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌耐药性分析[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(02): 298-299. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1007-4287.2011.02.036>
- [12] Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. J Bact, 1984, 158(02):513. PMID:6563036 PMCID:PMC215458
- [13] Peters G, Becker K. Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. J Antimicrob Chemother, 1995, 36(1): 50-54. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki017>
- [14] Gin AS, Zhanel GG. Vancomycin-resistant enterococci[J]. Ann pharmacother, 1996, 30(06): 615-624. PMID:8792949
- [15] Sibbald MJ, Ziebandt AK, Engelmann S, et al. Mapping the pathways to staphylococcal pathogenesis by comparative secretomics[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2006, 70(3):755-788. <http://dx.doi.org/10.1128/MMBR.00008-06> PMID:16959968 PMCID:PMC1594592
- [16] Noto MJ, Archer GL. A subset of *Staphylococcus aureus* strains harboring staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC *mec*) type IV is deficient in CcrAB-mediated SCC *mec* excision[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(8): 2782-2788. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00032-06> PMID:16870772 PMCID:PMC1538682
- [17] Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, related infections and antibiotic resistance[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(1): 19-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.009> PMID: 20843722
- [18] Ito T, Katayama Y, Asada K. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45: 1323-1336. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.5.1323-1336.2001> PMID:11302791 PMCID:PMC90469
- [19] Truong-Bolduc QC, Strahilevitz J, Hooper DC. NorC, a new efflux pump regulated by MgrA of *Staphylococcus aureus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(3): 1104-1107. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.3.1104-1107.2006> PMID:16495280 PMCID:PMC1426456
- [20] 张珏, 乔昀, 倪语星. 医院感染的 MRSA 耐药基因分析[J]. 检验医学, 2007, 22(4): 19-22. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1673-8640.2007.04.004>
- [21] Hiramatsu K, Okuma K, Ma XX. New trends staphylococcus aureus infections. glycopeptide resistance in hospital and methicillin resistance in the community[J]. Curr Opin Infect Dis, 2002, 15(4): 407-413. <http://dx.doi.org/10.1097/00001432-200208000-00009> PMID:12130938
- [22] CLSI / NCCLS document M100-S15. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fifteenth informational Supplement[S]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- [23] Petersson AC, Kamme C, Miomer H. Disk with high oxacillin content discriminates between methicillin-resistant and borderline methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in disk diffusion assays using a low salt concentration. [J]. J Clinical Microbiol, 1999, 37(06): 2047-2050. PMID:10325377 PMCID:PMC85027
- [24] Wolk DM, Picton E, Johnson DT, et al. Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Test as a Rapid Screening Method for Detection of MRSA in Nares[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47: 758-764. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01884-08> PMID:19129414 PMCID:PMC2650940
- [25] David V, Maria del MT, Monica C, et al. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. J Antimicrob Chemother Mar, 2005, 55: 379-385. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki017> PMID:15722394
- [26] 张智洁, 蒋国英, 周秀珍, 等. 两种纸片检测耐甲氧西林葡萄球菌结果比较[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(04): 367-369.
- [27] Felten A, Grandry B, Lagrange H, et al. Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam the vitek 2 system and the MRSA screen latex agglutination test [J]. J Clin Microbiol, 2002, 40: 2766-2771. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.8.2766-2771.2002> PMID:12149327 PMCID:PMC120619
- [28] 吴伟元, 王凌伟, 卢月梅, 等. 三种检测甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌方法的比较[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(02): 306-307. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2008.02.069>
- [29] 黄艳飞, 王玫, 孔宪奎, 等. 一种快速检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌方法的评价[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14 (12): 1928-1930. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1007-4287.2010.12.017>
- [30] 孙宏莉, 王辉, 陈民钧. 甲氧西林耐药的 *Staphylococcus aureus* 金黄色葡萄球菌耐药性及分子流行病学调查[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005, 25(02): 137-141. <http://dx.doi.org/10.3760/j.issn.0254-5101.2005.02.019>
- [31] 孙光明, 马筱玲, 戴媛媛. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCC *mec* 基因分型的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2006, 31(05): 287-290. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1001-8689.2006.05.009>

- [32] Zhang K, Mclure JA, Elsayed S, et al. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome mectypes I to V in methicillin-resistant Staphylococcus Aureus[J]. J Clin Microbiol , 2005, 43(10): 5026-5033. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.10.5026-5033.2005> PMID:16207957 PMCID:PMC1248471
- [33] Ito T, Ma XX, Takeuchi F, et al. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase ccr C [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 2637-2651. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.7.2637-2651.2004> PMID:15215121 PMCID:PMC434217
- [34] Moroney SM, Heller LC, Arbuckle J, et al. Staphylococcal cassette chromosome mec and Panton-Valentine leukoedion characterization of methicillin-resistant staphylococcus aureus clones[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(3): 1019-1021. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01706-06> PMID:17192420 PMCID:PMC1829128
- [35] Yudong Liu, Hui Wang, Na Du, et al. Molecular evidence for spread of two major methicillin-resistant staphylococcus aureus clones with a unique geographic distribution in Chinese hospitals[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2): 512-518. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00804-08> PMID:19029328 PMCID:PMC2630620
- [36] 潘宏升, 田素飞, 年华, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分子流行病学研究[J]. 微生物学杂志, 2011, 31(01): 34-38. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1005-7021.2011.01.008>
- [37] 宗春辉, 孙兰菊, 李东华, 等. MRSA 分子流行病学研究[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(02): 85-88. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1671-9638.2010.02.004>
- [38] 吴爱武, 招志翔, 林红艳. 金黄色葡萄球菌的药敏表型和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 SCCmec 基因分型[J]. 检验医学, 2010, 25(12): 934-939. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1673-8640.2010.12.005>
- [39] Kondo Y, Ito T, Ma XX, et al. Combination of multiplex PCRs for Staphylococcal cassette chromosome mec type assignment: rapid identification system for mec , ccr , and major differences in Junkyard regions [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(1):264-274. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00165-06> PMID:17043114 PMCID:PMC1797693
- [40] 周惠平. 医院感染的预防与控制[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(6): 337-338.
- [41] 赵彩芸, 肖永红, 王 珊, 等. 临床分离耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性及分子流行病学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 96-99. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1001-6821.2011.02.005>
- [42] Manfredi R. Update on the appropriate use of line zolidin clinical practice [J]. Ther Clin Risk Manag, 2006, 2(4): 455-464. <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.2006.2.4.455> PMID:18360656 PMCID:PMC1936365
- [43] Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, et al. First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human Staphylococcal clinica isolates recovered in the united states[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(6): 2244-2246. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00231-08> PMID:18391032 PMCID:PMC2415768
- [44] M100-S20. Perfotmance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement [S]. Clinical and Laboratory Standads Institute, 2010,.
- [45] Ferrare AM. Treatment of hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(1): 19-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.02.011> PMID:17475449
- [46] Could IM. MRSA bacteraemia[J] . Int J Antimicrob Agents, 2007, 30 (Supl) : S66-S70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.023> PMID:17875386
- [47] 刘 荣, 董平, 卢洪洲. 头孢菌素类抗菌药物的临床应用[J]. 公共卫生与临床医学, 2014, 10(2): 146-159.
- [48] 孙光明, 马筱玲. 耐万古霉素金葡菌的研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2005, 26(4): 178-180; 189. <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1001-8751.2005.04.008>
- [49] Sakoulas G, Moellering RC JR. Increasing antibiotic resist-ance among methicillin-resistant staphylococcus aureus strains[J]. Clin Infec Dis, 2008, 46(S5): S360-367. <http://dx.doi.org/10.1086/533592> PMID:18462091
- [50] Soriano A, Marco F, Martinez JA, et al. Influence of vancomycin minimum I nhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistan Staphylococcus aureus bacteremia [J]. Clin Infect Dis , 2008, 46(2): 193-200. <http://dx.doi.org/10.1086/524667> PMID:18171250
- [51] Sun W, Chen H, Liu Y, et al. Prevalence and characterization of heterogeneous vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus Isolates from 14 cities in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(9): 3642-3649. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00206-09> PMID:19546358 PMCID:PMC2737858
- [52] 高玉录, 马筱玲, 付广林, 等. 医院感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(06): 683-685. <http://dx.doi.org/10.3321/j.issn.1005-4529.2009.06.031>
- [53] 周宏, 康海全, 任玲. MRSA 医院感染的特点及预防措施的研究[J]. 中华全科医学, 2009, 7: 1043-1044.
- [54] 付广林, 马筱玲, 耿先龙, 等. MRSA 在 ICU 分布情况调查与随机扩增多态性 DNA 同源性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(02): 147-150.